



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Numéro de publication:

0 217 778
A2

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑪ Numéro de dépôt: 86870136.8

⑤ Int. Cl.⁴: A 61 K 31/275
A 61 K 9/52

⑫ Date de dépôt: 25.09.86

⑬ Priorité: 30.09.85 LU 86099

⑭ Date de publication de la demande:
08.04.87 Bulletin 87/15

⑮ Etats contractants désignés:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑰ Demandeur: "PHARLYSE", Société Anonyme
Boulevard Royal, 2
Luxembourg (LU)

⑱ Inventeur: de Boeck, Arthur
Steenweg op Edingen, 61
B-1540 Heme (BE)

Baudier, Philippe
Avenue Blücher, 10
B-1410 Waterloo (BE)

Fossion, Jacques
Rue du Cours d'Eau, 18
B-1428 Braine-l'Alleud (BE)

⑲ Mandataire: De Brabanter, Maurice et al
Bureau VANDER HAEGHEN 63 Avenue de la Tolson d'Or
B-1060 Bruxelles (BE)

① Formes galéniques à libération prolongée du vérapamil, leur fabrication et médicaments les contenant.

② Nouvelle forme galénique du vérapamil à libération prolongée de ce composé, constituée de microgranules contenant un sel pharmacologiquement acceptable d'addition du vérapamil avec un acide, tel que le chlorhydrate de vérapamil, comme substance active.

Suivant l'invention, les microgranules sont enrobés d'une membrane microporeuse constituée d'au moins un adjuvant pharmacologiquement acceptable et d'au moins un mélange filmogène composé, d'une part, d'au moins un polymère de type acrylique et/ou méthacrylique insoluble dans l'organisme et, d'autre part, d'une substance, polymérique ou non, mais de nature non acrylique et/ou méthacrylique isoluble en milieu gastrique acide, mais entérosoluble.

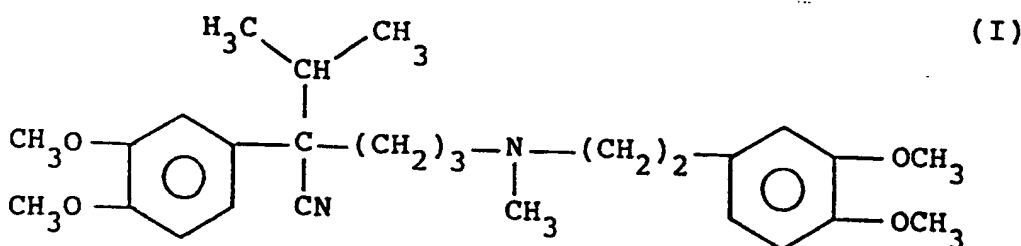
Description

FORMES GALENIQUES A LIBERATION PROLONGEE DU VERAPAMIL LEUR FABRICATION ET
MEDICAMENTS LES CONTENANT

La présente invention est relative à de nouvelles formes galéniques à libération programmée et prolongée du vérapamil. Elle concerne de telles formes galéniques particulièrement stables dans des conditions de températures élevées telles qu'elles peuvent se rencontrer, de façon accidentelle, dans les pays à climat tempéré et, de façon beaucoup plus prévisible et fréquente, dans des pays à climat tropical. La stabilité de ces nouvelles formes réside dans leur capacité à conserver, inchangées, à la fois la cinétique de libération du vérapamil ainsi que la quantité totale de ce produit libérée, après un séjour dans de telles conditions de température.

La présente invention concerne également la fabrication de ces nouvelles formes galéniques et les médicaments qui les renferment.

Le vérapamil ou 5-(3,4-diméthoxyphényléthyl)-méthylamino-2-(3,4-diméthoxyphényl)-2-isopropyl valéronitrile de formule I est connu depuis plus de 20 ans et sa synthèse est décrite dans le brevet belge n° 615.816 correspondant au brevet U.S. Dengel n° 3.261.859.



Le chlorhydrate de vérapamil est utilisé en médecine pour ses remarquables propriétés d'antagoniste de la pénétration intracellulaire du calcium. Ceci en fait un médicament intéressant dans l'angine de poitrine lorsque la crise est liée à un spasme coronarien et lorsque des effets indésirables des produits beta-adrénolytiques, tels que le propranolol, le timolol, l'aténolol et le pindolol sont à craindre. Il est également utile dans le traitement de l'hypertension et des troubles du rythme cardiaque.

Il est connu de l'homme de l'art que l'action pharmacologique du vérapamil est proportionnelle à sa concentration plasmatique (Br J. Clin. Pharmac (1981), 12, 397-400) et que la zone thérapeutique optimale est comprise entre 100 ng/ml et 400 ng/ml de plasma.

L'inconvénient majeur rencontré lors d'un traitement à base de vérapamil est dû à son temps de demi-vie plasmatique très court (2 à 4 heures), ce qui nécessite plusieurs administrations quotidiennes, espacées de 6 heures seulement. Des temps d'administration aussi rapprochés rendent le traitement fort astreignant, voire impossible à suivre, surtout la nuit. De plus, on constate, après chaque administration d'une forme galénique de vérapamil à libération immédiate, c'est-à-dire en général quatre fois par jour, une succession de croissances et de décroissances rapides des taux plasmatiques. L'organisme et notamment l'organecible, en l'occurrence le coeur, sont ainsi soumis alternativement des surdosages et à des sous-dosages du médicament.

Afin de pallier ces inconvénients, une première forme galénique à libération prolongée du vérapamil dénommée "Isoptine retard" se présentant sous la forme d'un comprimé constitué d'une matrice hydrophile a été mise sur le marché. Bien que cette forme galénique à libération prolongée permette d'éliminer les pics de concentrations, la biodisponibilité du vérapamil au départ de cette forme galénique est extrêmement faible, comme on le verra plus loin, de telle sorte qu'elle ne permet pratiquement pas d'atteindre des taux plasmatiques situés dans la zone thérapeutique optimale et rend par conséquent difficile l'obtention de l'effet clinique souhaité.

Un autre type de formes galéniques, constituées de pellets ou microgranules enrobés et produisant également une libération prolongée du vérapamil, a été développé ultérieurement (demande de brevet européen n° 86870129.3 déposée par la demanderesse le 17 septembre 1986). Bien que ce nouveau type de formes galéniques présente une biodisponibilité remarquable alliée à une excellente cinétique de libération prolongée du vérapamil, il révèle, par contre, un manque de stabilité de cette cinétique dans des conditions de conservation rigoureuses par leurs températures élevées, mais absolument indispensables à la sécurité d'utilisation de ce type de préparation. En effet, au cours d'essais de stabilité auxquels ces formes galéniques selon la demande de brevet européen précitée ont été soumises, c'est-à-dire à des températures comprises entre 45 et 70° Celsius, la cinétique de libération du vérapamil s'est fortement altérée (voir les figures 1, 2 et 3 ci-annexées). Cette altération s'est manifestée, d'une part, par une diminution très importante de la vitesse de libération du vérapamil et, d'autre part, par une libération incomplète de ce vérapamil, la fraction libérée ne dépassant pas, dans certains cas, 50 % de la dose libérable.

Les conséquences de cette libération altérée sont:

1. que le produit ne sera plus aux normes de libération fixées "in vitro" ce qui implique, à l'occasion d'un recontrôle, le retrait du marché et/ou la destruction par le fabricant des lots du médicament ayant subi ce phénomène,

2. que le produit ainsi altéré ne sera plus capable de produire l'effet thérapeutique escompté, ceci étant d'autant plus dangereux, d'une part, qu'il s'agit d'un médicament utilisé dans le domaine cardio-vasculaire et, d'autre part, que l'aspect extérieur du médicament altéré ne permet pas de déceler cette altération.

La présente invention a pour objet une nouvelle forme galénique à libération prolongée du vérapamil, cette forme galénique possédant une excellente cinétique de libération du vérapamil et une haute biodisponibilité de ce vérapamil, lesquelles caractéristiques essentielles de la nouvelle forme galénique s'avèrent absolument stables au cours de sa conservation non seulement à température ambiante, mais également à des températures élevées, telles que celles comprises entre 45 et 70° Celsius.

Conformément à la présente invention, les nouvelles formes galéniques à libération prolongée du vérapamil, constituées de microgranules contenant un sel pharmacologiquement acceptable d'addition du vérapamil avec un acide, tel que le chlorhydrate de vérapamil, comme substance active, associé à au moins un mouillant, sont essentiellement caractérisées en ce que ces microgranules sont enrobés d'une membrane microporeuse constituée d'au moins un adjuvant pharmacologiquement acceptable et d'au moins un mélange filmogène composé, d'une part, d'au moins un polymère du type acrylique et/ou méthacrylique insoluble dans l'organisme et, d'autre part, d'au moins une substance polymérique ou non, mais de nature non acrylique ou méthacrylique, insoluble en milieu gastrique acide, mais entérosoluble.

Cette membrane microporeuse permet une libération prolongée du vérapamil suivant une cinétique dont les caractéristiques ne se modifient pas après chauffage jusqu'à 70° Celsius.

Selon une particularité de l'invention, les microgranules contiennent, outre le sel de vérapamil, au moins un mouillant choisi parmi le sucre, la polyvinylpyrrolidone, les esters d'acides gras en C₁₂ à C₂₀ du saccharose ou xylose, les glycérides du saccharose, les esters d'acides gras de polyoxyéthylène, les éthers d'alcools gras et de polyoxyéthylène, les esters de sorbitane, les esters de sorbitane polyoxyéthylénés ainsi que les lécithines.

En plus du ou des mouillants, les microgranules peuvent également contenir au moins un excipient qui peut être choisi parmi les suivants :

- les celluloses microcristallines, telles que les produits Avicel (FMC, U.S.A.) ;
- les méthylcelluloses, éthylcelluloses (Ethocel ou Aqua-Coat), carboxyméthylcelluloses, hydroxyéthylcelluloses (Natrosol, Hercules, U.S.A.), hydroxypropylcelluloses (Klucels, Hercules, U.S.A.) ;
- les amidons.

Selon une autre particularité de l'invention, la membrane microporeuse dont sont enrobés les microgranules contenant le sel de vérapamil est constituée d'un mélange filmogène composé, d'une part, d'au moins un polymère du type acrylique et/ou méthacrylique insoluble dans l'organisme et, d'autre part, d'au moins une substance polymérique ou non, insoluble en milieu gastrique acide mais entérosoluble et de nature non acrylique ou méthacrylique, ce mélange étant associé à au moins un adjuvant pharmacologiquement acceptable choisi parmi les plastifiants, pigments, charges, agents-mouillants, lubrifiants, antistatiques et agents anti-mousse.

Les microgranules contenant la substance active se présentent sous forme de sphérules, dont le diamètre est compris entre 0,05 mm et 3 mm, de préférence entre 0,1 mm et 2 mm.

Parmi les mouillants associés au chlorhydrate de vérapamil dans les microgranules, on peut citer, en particulier, les suivants :

- le saccharose, le mannitol, le sorbitol ;
- les lécithines ;
- les polyvinylpyrrolidones ;
- les esters d'acide gras en C₁₂ à C₂₀ du saccharose ou sucroesters (Gattefossé, France) et crodestas (Croda, Grande Bretagne) ;
- les glycérides en C₁₂ à C₂₀ du saccharose ou sucroglycérides ;
- les esters de xylose ou xylites ;
- les glycérides polyoxyéthyléniques ;
- les esters d'acides gras et de polyoxyéthylène (Tefose de Gattefossé, France; Crémophores de BASF, RFA) ;
- les éthers d'alcool gras et de polyoxyéthylène (Brijs, Renex de Atlas, U.S.A.; Eumulgines de Henkel) ;
- les esters d'acides gras et du sorbitane (Spans de Atlas, U.S.A.) ;
- les esters polyoxyéthylénés d'acides gras et du sorbitane (Tweens de Atlas, U.S.A.) ;
- les glycérides-polyglycides et esters d'alcoolspolyglycides (Gelucires de Gattefossé, France).

Parmi les polymères insolubles du type acrylique et/ou méthacrylique contenus dans le mélange filmogène, on peut citer, en particulier, les polyacrylates et polyméthacrylates du type Eudragit, tels que les Eudragit E30D, Eudragit RS et Eudragit RL de la firme Röhm Pharma (RFA).

Parmi les substances, polymériques ou non, insolubles en milieu gastrique acide, mais entérosolubles, on peut citer, en particulier, l'acétophtalate de cellulose, l'acétophtalate de polyvinyle tel que le PVAP de la firme Colorcon (U.S.A.), les phtalates d'hydroxypropylméthylcellulose, tels que les HP 50, HP 55 et HP 55 F de la firme Shin-Etsu (Japon), les poly (éther méthylvinyle/anhydride maléique) tels que les Gantrez de la firme GAF (U.S.A.), les acides choliques et les acides gras en C₁₀ à C₂₀.

Le ou les polymères peuvent être associés dans la membrane microporeuse avec au moins un adjuvant choisi parmi les suivants :

- plastifiants, tels que la triacétine, le dibutylphthalate, le dibutylsébacate, les esters d'acide citrique, les polyéthylèneglycols, les polypropylèneglycols et la polyvinylpyrrolidone ;
- 5 - pigments éventuellement colorés, tels que les oxydes de fer et l'oxyde de titane ;
- charges, telles que le lactose et le saccharose ;
- mouillants, tels que les agents tensio-actifs des types Span et Tween, à savoir des esters partiels d'acides gras (acides laurique, palmitique, stéarique et oléique) et d'anhydrides d'hexitols dérivés de sorbitol contenant éventuellement des chaînes polyoxyéthyléniques, de préférence les agents tensio-actifs du type Tween,
- 10 notamment le Tween 80, ainsi que les polyéthylèneglycols ;
- lubrifiants, tels que le stéarate de magnésium et le talc ;
- agents anti-mousse, tels que les huiles de silicone ;
- agents antistatiques, tels que l'oxyde d'aluminium colloïdal.

Outre le ou les polymères et la substance insoluble dans le milieu gastrique acide, mais entérosoluble, la membrane microporeuse contient, de préférence, du talc et/ou du stéarate de magnésium à titre de lubrifiant, de la polyvinylpyrrolidone à titre de plastifiant, du bioxyde de titane à titre de pigment, du Tween 80 comme mouillant, de l'oxyde d'aluminium colloïdal comme agent antistatique et de l'huile de silicone comme agent anti-mousse.

Le poids de la membrane microporeuse peut être de 2 à 35 %, de préférence de 5 à 22 % de celui des microgranules. Ces derniers peuvent contenir du chlorhydrate de vérapamil à raison de 10 à 95 % en poids, de préférence de 30 à 85 % en poids.

La membrane microporeuse peut contenir de 25 à 95 % et, de préférence, de 30 à 90 % de polymère ou mélange de polymères.

L'invention concerne également un médicament contenant du vérapamil à titre d'ingrédient à libération prolongée, ce médicament étant constitué de microgranules contenant du vérapamil, de préférence sous forme de chlorhydrate, enrobés d'une membrane microporeuse, ces microgranules enrobés étant contenus dans des gélules, sachets ou distributeurs de doses, ou agglomérés sous forme de comprimés.

La présente invention concerne également un procédé d'obtention des nouvelles formes du vérapamil à libération retardée et/ou prolongée dans le tractus gastro-intestinal, ce procédé consistant à préparer au préalable des microgranules et à les enrober d'une membrane microporeuse.

Diverses techniques connues sont utilisables pour obtenir les microgranules contenant du chlorhydrate de vérapamil, comme décrit dans la demande de brevet européen n° 86870129.3 du 17 septembre 1986 de la demanderesse. Ils peuvent être obtenus soit par sphéronisation d'un extrudat, soit par saupoudrage et/ou pistolage dans une turbine ou dans un granulateur du type "CF granulator", soit encore par mélange dans un granulateur planétaire.

La membrane microporeuse peut être appliquée sur les microgranules secs et calibrés au diamètre voulu par passage au travers des tamis appropriés, par pulvérisation du mélange filmogène et d'au moins un des adjuvants susdits. Cette pulvérisation peut s'effectuer par pistolage ou pulvérisation de la dispersion susdite dans une turbine à dragéifier ou dans un appareil à lit fluidisé.

Selon une forme de réalisation exemplative de l'invention, la membrane microporeuse est obtenue au départ d'une dispersion aqueuse contenant, en poids :

- 10 à 70 % d'Eudragit E30D (polymère) ;
- 5 à 70 % de phthalate d'hydroxypropylméthylcellulose HP 55 F (substance insoluble en milieu gastrique acide et entérosoluble) ;
- 45 1 à 15 % de talc (lubrifiant) ;
- 1 à 15 % de polyvinylpyrrolidone (plastifiant) ;
- 0,05 à 2 % d'oxyde d'aluminium colloïdal (antistatique) ;
- 0,01 à 2 % de Tween 80 (mouillant) ;
- 0,01 à 2 % d'huile de silicone (agent anti-mousse) ;
- 50 10 à 70 % d'eau (véhicule).

L'ensemble des caractéristiques et avantages de l'invention seront mieux compris par l'homme de l'art en se référant à la description qui va suivre de modes de réalisation particuliers donnés à titre d'exemples non limitatifs de la nouvelle forme galénique du vérapamil, de son procédé de fabrication et de ses applications thérapeutiques, en particulier en relation avec des contrôles pharmacocinétiques utilisant cette nouvelle forme galénique. Les études de la stabilité de la cinétique de libération de ces nouvelles formes galéniques au cours de leur conservation diverses températures permettent également de comprendre l'intérêt et les avantages de la présente invention.

Exemples de préparation de la nouvelle forme galénique

EXEMPLE 1

1.a. Fabrication des microgranules

On a utilisé les ingrédients suivants :

Vérapamil HCl	395 g
Sucroester WE 15 (Gattefossé)	50 g
Avicel PH 101 *	50 g
Polyvinylpyrrolidone K30	5 g

	500 g

* cellulose microcristalline de la firme FMC,
U.S.A.

Après avoir introduit les produits précités en poudre dans un mélangeur planétaire et les avoir granulés par addition de 75 g d'eau distillée, la masse plastique obtenue a été extrudée à travers des trous d'un diamètre de 1 mm de la filière cylindrique d'une extrudeuse (Alexanderwerk). Les petits cylindres obtenus ont été ensuite rendus sphériques par sphéronisation dans un appareil de type Marumerizer. Après séchage pendant 24 h dans une étuve ventilée portée à 50°C, la fraction de microgranules dont le diamètre est compris entre 0,7 mm et 1,4 mm a été récupérée par tamisage au travers de tamis appropriés. On a ainsi obtenu 437 g de microgranules (rendement : 87 %).

1.b. Enrobage des microgranules

Sur 400 g de microgranules, dont la granulométrie est comprise entre 0,7 et 1,4 mm, on a pistolé dans un appareil à lit fluidisé de marque Aéromatic type Strea 1, 192 g de la dispersion suivante :

talc (lubrifiant)	50,00
polyvinylpyrrolidone (plastifiant)	7,50
Tween 20 (mouillant)	0,50
phtalate d'hydroxypropylméthyl- cellulose HP 55 F (substance entérosoluble)	68,80
Eudragit E30D (polymère insoluble)	410,80
eau	462,4

	1000,00

Durée du pistolage : 40 minutes.

Séchage dans étuve à 50°C pendant 24 heures.

1.c. Formes pharmaceutiques

Après tamisage et contrôle du titre en chlorhydrate de vérapamil des microgranules et après avoir ajusté éventuellement ce titre à la valeur souhaitée par addition de microgranules neutres, tels que des microgranules de saccharose, la quantité calculée du mélange a été introduite dans des capsules de gélatine dure pour obtenir la dose unitaire voulue de vérapamil.

1.d. Etude de la stabilité à diverses températures - mesure de la vitesse de libération du vérapamil HCl hors des microgranules enrobés

Pour vérifier la qualité de la cinétique de libération du vérapamil, immédiatement après fabrication, on a utilisé la méthode décrite dans "The United States Pharmacopoeia (USP) XXI", édition 1985, p 1243-1244 sous le titre : Dissolution Apparatus II, le milieu de dissolution étant constitué d'un tampon pH 5,8. On a utilisé une prise d'essai de 251,5 mg de microgranules de l'exemple 1 par ballon.

Immédiatement après la fabrication, les résultats suivants ont été obtenus lors de la mesure de la cinétique de dissolution.

Temps	% de vérapamil HCl dissous \pm SD (déviatiOn standard)
-------	---

Après 1 h	5,2 \pm 0,2
Après 4 h	36,5 \pm 0,7
Après 8 h	61,3 \pm 1,2

Afin d'étudier la stabilité de la préparation, des gélules remplies de microgranules de l'exemple 1 ont été placées dans trois étuves dont la température était maintenue respectivement à 25, 50 et 70°C. Les cinétiques de dissolution du vérapamil à partir de ces gélules ont été ensuite mesurées, suivant la même méthode de l'USP XXI déjà citée.

Après des séjours d'une durée de 7 jours, 15 jours et 1 mois dans les étuves, l'étude de la stabilité de la cinétique, basée sur les mesures des pourcentages de vérapamil libérés après 1 heure, 4 heures et 8 heures, a été effectuée (voir les figures 4, 5 et 6 ci-annexées).

Au terme de cette étude, la comparaison des figures 1, 2, 3, d'une part, et des figures 4, 5, 6 d'autre part (les microgranules de ces deux groupes ne se différenciant que par leur type de membrane microporeuse) fait apparaître clairement que la nouvelle forme, objet de la présente invention, se comporte de façon tout-à-fait différente et intéressante lors des études de stabilité à températures élevées. En effet, alors que la forme galénique précédemment décrite subit une diminution très importante de sa cinétique de libération, la forme galénique suivant la présente invention maintient, de façon surprenante, dans ces mêmes conditions, sa cinétique de libération constante. A ce jour, les raisons de cette excellente stabilité, phénomène nouveau et imprévisible, n'ont pas pu être expliquées.

1.e. Etude de la biodisponibilité

La nouvelle forme galénique selon l'invention décrite plus haut a fait l'objet d'une étude pharmacocinétique approfondie en comparaison avec une forme à libération immédiate (Isoptine®) et avec une forme à libération prolongée actuellement disponible sur le marché (Isoptine Retard®).

Cinq sujets volontaires sains ont reçu successivement et dans un ordre aléatoire chacune des trois formes, à 2 semaines d'intervalle et à des doses équivalentes (360 mg de vérapamil). La détermination de la cinétique des concentrations plasmatiques du vérapamil a été effectuée au moyen de 14 à 16 prélèvements sanguins et a permis d'obtenir les courbes de la figure 7 ci-annexée).

Sur cette figure 7, la courbe en pointillé est relative l'Isoptine normale, la courbe en traits interrompus à la forme galénique selon l'exemple 1 et la courbe en trait plein à l'Isoptine retard.

Au terme de cette étude, les conclusions sont les suivantes :

1.e.1 Biodisponibilité

D'après les valeurs des surfaces sous les courbes concentrations plasmatiques en ordonnée - temps de 0 à 24 h en abscisse, la biodisponibilité de la forme galénique de l'exemple 1 s'avère équivalente à celle du produit à libération immédiate (puisqu'elle atteint déjà 84 % de la forme à libération immédiate alors que les valeurs n'ont pas été extrapolées au-delà de 24 h), tandis que celle du produit Isoptine Retard est nettement inférieure, puisqu'elle ne vaut que 26 % du produit à libération rapide.

1.e.2 Allure des courbes plasmatiques

Les deux formes à libération prolongée (exemple 1 et Isoptine Retard) fournissent des courbes pratiquement parallèles et dont l'allure est caractéristique de ce type de préparation galénique.

EXEMPLE 2**2.a. Fabrication des microgranules**

On a utilisé les ingrédients suivants (en grammes):

vérapamil HCl	790	5
Avicel PH 101 *	50	
Avicel CL 611 *	50	10
polyvinylpyrrolidone K30	10	
Gelucire 50/13	33,30	
Saccharose	66,70	15

	1000,00	
* celluloses microcristallines de la firme FMC, U.S.A.		20

Ces ingrédients ont été granulés avec 170 ml d'eau, en opérant de la même manière que dans l'exemple 1, si ce n'est que l'on a utilisé l'extrudeuse XTRUDER (Fuji-Paudal). On a obtenu 905 g de microgranules (rendement : 90,5 %).

2.b. Enrobage des microgranules

En opérant comme dans l'exemple précédent, on a pistolé, sur 700 g de microgranules de l'exemple 2, 322 g de la dispersion suivante :

talc (lubrifiant)	50,00	35
polyvinylpyrrolidone (plastifiant)	7,50	40
Tween 20	0,50	
phtalate d'hydroxypropylméthyl- cellulose HP 55 F	87,50	45
hydroxyde de soude 0,1 normale	87,50	50
Eudragit E30D	348,30	55
eau	418,70	

2.c. Forme pharmaceutique

La forme pharmaceutique a été obtenue en procédant comme dans l'exemple 1.

2.d. Mesure de la cinétique de la libération du vérapamil et étude de la stabilité de la forme pharmaceutique à diverses températures

En utilisant la méthode de l'exemple 1, les résultats obtenus immédiatement après fabrication sont les suivants :

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

% vérapamil HCL dissous \pm SD
(n = 3)

Après 1 h	9,7 \pm 0,15
Après 4 h	54,0 \pm 1,07
Après 8 h	80,5 \pm 1,50

L'étude de la stabilité à diverses températures a été menée de façon identique à celle de l'exemple 1 et les résultats sont représentés sur les figures 8, 9 et 10.

Il apparaît clairement que la forme pharmaceutique de cet exemple 2 possède également des caractéristiques de stabilité aux hautes températures tout-à-fait remarquables et également imprévisibles.

2.e. Etude de la biodisponibilité

Les résultats de cette étude sont représentés à la figure 11. Ils ont été obtenus en procédant comme dans l'exemple 1.

Les conclusions pour cet exemple 2 sont identiques à celles de l'exemple 1 et tout-à-fait remarquables puisque les valeurs trouvées sont les suivantes :

forme à libération rapide (référence) :	100 %
forme de l'exemple 2 :	85,9 %
(valeurs non extrapolées au-delà de 24 h).	

EXEMPLE 3

3.a. Fabrication des microgranules

On a utilisé les ingrédients suivants (en grammes) :

vérapamil HCL	791
Avicel PH 101 *	55
Avicel CL 611 *	45
polyvinylpyrrolidone K30	9
Crodesta F160	100

	1000,00

* celluloses microcristallines de la firme FMC, U.S.A.

Ces ingrédients ont été granulés avec 145 ml d'eau, en opérant de la même manière que dans l'exemple 1. si ce n'est que l'on a utilisé l'extrudeuse XTRUDER (Fuji-Paudal). On a obtenu 913 g de microgranules (rendement : 91,3 %).

3.b. Enrobage des microgranules

En opérant comme dans les exemples précédents, on a pistolé, sur 700 g de microgranules de l'exemple 2, 322 g de la dispersion suivante :

talc (lubrifiant)	1000	5
polyvinylpyrrolidone (plastifiant)	150	
Tween 80	10	
phthalate d'hydroxypropylméthylcellulose		10
HP 55 F	1662	
Antifoam C emulsion *	30	15
Eudragit E30D	7258	
eau	9850	
* fabriqué par DOW CORNING (U.S.A.)		20

3.c. Forme pharmaceutique

La forme pharmaceutique a été obtenue en procédant comme dans l'exemple 1.

3.d. Mesure de la cinétique de la libération du vérapamil et étude de la stabilité de la forme pharmaceutique à diverses températures

En utilisant la méthode de l'exemple 1, les résultats obtenus immédiatement après fabrication sont les suivants :

% vérapamil HCL dissous \pm SD (n = 3)		
Temps		
Après 1 h	9,2 \pm 2,9	
Après 4 h	65,8 \pm 2,1	40
Après 8 h	93,0 \pm 2,2	

L'étude de la stabilité à diverses températures a été menée de façon identique à celle de l'exemple 1 et les résultats sont représentés sur les figures 12 et 13.

Il apparaît clairement que la forme pharmaceutique de cet exemple 3 possède également des caractéristiques de stabilité aux hautes températures tout-à-fait remarquables et également imprévisibles.

Sur le plan de la stabilité, les nouvelles formes galéniques faisant l'objet de la présente invention ont permis d'obtenir, d'une manière nouvelle et imprévisible, une préparation pharmaceutique de vérapamil à libération prolongée, dont les effets nouveaux et inattendus résident dans la constance des caractéristiques de la cinétique de dissolution du vérapamil après conservation à des températures comprises entre 25 et 70°C, ainsi que dans le maintien de la quantité totale de vérapamil libérée hors des microgranules et donc disponible pour l'organisme.

Ces propriétés de stabilité à la chaleur des nouvelles formes galéniques sont évidemment essentielles, car des variations de température importantes même momentanées peuvent se produire de façon imprévisible et selon les hasards de la conservation chez le malade ou chez tout autre détenteur du médicament, et ce sans se manifester par un changement quelconque dans l'aspect du médicament.

De telles élévations importantes et momentanées ou durables de température peuvent résulter, par exemple, du dépôt du flacon de médicament près d'une source de chaleur dans l'habitation (radiateurs, soleil estival au travers d'une fenêtre, d'une véranda, etc.) ou à l'extérieur de l'habitation, par exemple dans une voiture abandonnée au soleil au cours d'un transport soit par le malade lui-même, soit par un distributeur des médicaments.

Des modifications aussi aléatoires des caractéristiques d'un médicament seraient évidemment incompati-

bles avec une thérapeutique sûre et efficace.

En effet, une libération trop ralentie du vérapamil aurait pour conséquence de produire des taux plasmatiques de vérapamil se situant à des niveaux inférieurs à la limite de la zone de concentrations thérapeutiques efficaces. Ce phénomène lié à une libération trop lente, est particulièrement marqué dans le cas d'une substance active dont le temps de demi-vie plasmatique court résulte d'une métabolisation rapide, telle que le vérapamil. Une vitesse de libération insuffisante du produit dans l'organisme ne parvient donc plus à contrebalancer suffisamment la vitesse de métabolisation et l'équilibre s'établit à un niveau de taux plasmatiques trop bas.

En outre, la libération incomplète du vérapamil hors des microgranules entraîne non seulement une diminution de la biodisponibilité, mais également un raccourcissement de la durée de l'effet thérapeutique, puisque la libération de la fraction disponible se fait sur un laps de temps plus court.

Sur le plan clinique, les caractéristiques de libération lente et continue du vérapamil au départ des microgranules des nouvelles formes galéniques suivant la présente invention ont permis de découvrir les avantages importants suivants :

- Meilleure adhésion du patient à son traitement du fait de la diminution du nombre de prises quotidiennes du médicament. La nouvelle forme galénique ne nécessite en général qu'une seule administration quotidienne, alors qu'un traitement équivalent au moyen de préparations libération immédiate comporte quatre prises quotidiennes, soit une prise toutes les 6 heures.

- Augmentation de l'efficacité thérapeutique : d'une part, grâce au maintien de concentrations plasmatiques efficaces durant tout l'espace de temps séparant deux prises successives de médicament, notamment pendant la nuit et, d'autre part, grâce à la suppression de la succession des pics (concentrations plasmatiques momentanément trop fortes) et de vallées (concentrations trop faibles), phénomène générateur d'effets indésirables par surdosages et de manque d'efficacité par sous-dosages.

- Risques diminués et facilité accrue dans l'adaptation de la posologie individuelle, ceci grâce à une importante diminution des fluctuations des taux plasmatiques d'un patient à l'autre.

Par conséquent, on peut affirmer que les nouvelles formes galéniques faisant l'objet de la présente invention conduisent à un nouveau médicament utile pour le traitement des troubles du rythme cardiaque, de l'hypertension et de l'angine de poitrine ou de toute autre utilisation médicale du vérapamil en administration orale.

Il est entendu que l'homme de l'art pourra trouver d'autres avantages et variantes de l'invention, en particulier en ce qui concerne le procédé d'obtention des microgranules et de la membrane servant à contrôler la libération de la substance active sans pour cela sortir du cadre et de la portée de la présente invention.

Revendications

1. Nouvelle forme galénique du vérapamil à libération prolongée de ce composé, constituée de microgranules contenant un sel pharmacologiquement acceptable d'addition du vérapamil avec un acide, tel que le chlorhydrate de vérapamil, comme substance active, associé au moins un agent mouillant, caractérisée en ce que ces microgranules sont enrobés d'une membrane microporeuse constituée d'au moins un adjuvant pharmacologiquement acceptable et d'au moins un mélange filmogène composé, d'une part, d'au moins un polymère de type acrylique et/ou méthacrylique insoluble dans l'organisme et, d'autre part, d'une substance, polymérique ou non, mais de nature non acrylique et/ou méthacrylique insoluble en milieu gastrique acide, mais entérosoluble.

2. Nouvelle forme galénique du vérapamil suivant la revendication 1, caractérisée en ce que les microgranules contiennent, outre le sel de vérapamil, au moins un agent mouillant choisi parmi les sucres, la polyvinylpyrrolidone, les esters d'acides gras en C₁₂ à C₂₀ du saccharose ou du xylose, les glycérides du saccharose, les esters d'acides gras de polyoxyéthylène, les éthers d'alcools gras et de polyoxyéthylène, les esters de sorbitane, les esters de sorbitane polyoxyéthylénés, les glycérides-polyglycides, les esters d'alcools-polyglycides et les lécithines.

3. Nouvelle forme galénique du vérapamil suivant la revendication 1, caractérisée en ce que la membrane microporeuse dont sont enrobés les microgranules contenant le sel de vérapamil contient également au moins un adjuvant choisi parmi les plastifiants, pigments, charges, agents mouillants, agents lubrifiants, agents antistatiques et agents anti-mousse.

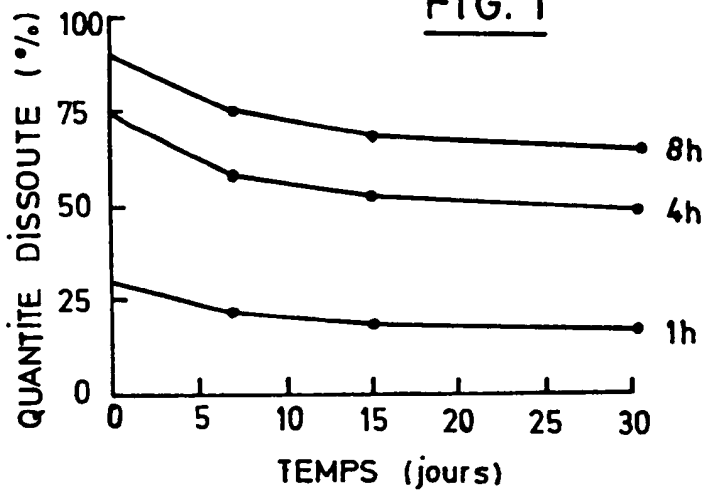
4. Nouvelle forme galénique du vérapamil suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les microgranules contenant la substance active se présentent sous forme de sphérules, dont le diamètre est compris entre 0,05 mm et 3 mm, de préférence entre 0,1 mm et 2 mm.

5. Nouvelle forme galénique du vérapamil suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les microgranules contiennent au moins un agent mouillant choisi parmi les suivants :

- le saccharose, le mannitol, le sorbitol;
- les lécithines ;
- les polyvinylpyrrolidones ;

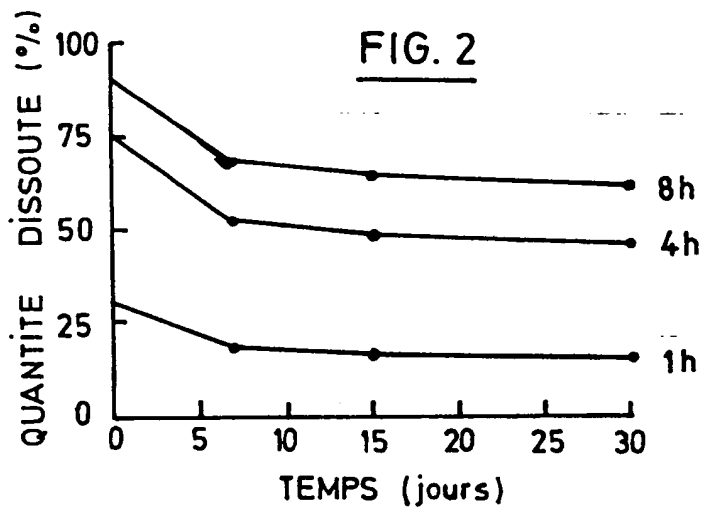
- les esters d'acide gras en C₂₀ du saccharose ou sucroesters (Gattefossé, France) et crodestas (Croda, Grande Bretagne) ;
 - les glycérides en C₁₂ à C₂₀ du saccharose ou sucroglycérides ;
 - les esters de xylose ou xylites ;
 - les glycérides polyoxyéthyléniques ;
 - les esters d'acides gras et de polyoxyéthylène (Tefose de Gattefossé, Crémophores de BASF) ;
 - les éthers d'alcool gras et de polyoxyéthylène (Brijs, Renex de Atlas; Eumulgines de Henkel) ;
 - les esters d'acides gras de sorbitane (Spans de Atlas) ;
 - les esters polyoxyéthylénés d'acides gras de sorbitane (Tween de Atlas), et
 - les glycérides-polyglycides et esters d'alcoolspolyglycides (Gelucires de Gattefossé).
- 5
6. Nouvelle forme galénique du vérapamil suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le ou les polymères de type acrylique et/ou méthacrylique insolubles, constituant une partie du mélange filmogène de la membrane microporeuse, sont choisis parmi les Eudragit, tels que les Eudragit E30D, Eudragit RS et Eudragit RL (firme Röhm Pharma, RFA).
- 10
7. Nouvelle forme galénique du vérapamil suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la substance polymérique ou non, constituant une partie du mélange filmogène de la membrane microporeuse, est choisie parmi l'acétophtalate de cellulose, l'acétophtalate de polyvinyle, tel que le PVAP de la firme Colorcon (U.S.A.), les phtalates d'hydroxypropylméthylcellulose, tels que les HP 50, HP 55 et HP 55 F de la firme Shin-Etsu (Japon), les poly (éther méthylvinyle/anhydride maléique), tels que les Gantrez de la firme GAF (U.S.A.), les acides choliques et les acides gras en C₁₀ à C₂₀
- 15
8. Nouvelle forme galénique du vérapamil suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'adjuvant contenu dans la membrane microporeuse est choisi parmi les suivants :
- plastifiants, tels que la triacétine, le dibutylphtalate, le dibutylsébaçate, les esters d'acide citrique, les polyéthyléneglycols, les polypropylène glycols et la polyvinylpyrrolidone ;
 - pigments éventuellement colorés, tels que les oxydes de fer et l'oxyde de titane ;
 - charges, telles que le lactose et le saccharose ;
 - mouillants, tels que les agents tensioactifs des types Span et Tween, à savoir des esters partiels d'acides gras (acides laurique, palmitique, stéarique et oléique) et d'anhydrides d'hexitols dérivés de sorbitol contenant éventuellement des chaînes polyoxyéthyléniques, de préférence les agents tensioactifs du type Tween, notamment le Tween 80, ainsi que les polyéthyléneglycols ;
 - lubrifiants, tels que le stéarate de magnésium et le talc ;
 - agents anti-mousse, tels que l'huile de silicone ;
 - agents antistatiques, tels que l'oxyde d'aluminium colloïdal.
- 20
9. Nouvelle forme galénique du vérapamil suivant la revendication 1, caractérisée en ce que la membrane microporeuse enrobant les microgranules contient, en poids, environ 5 à 70 % du mélange filmogène, 1 à 15 % de talc, 1 à 15 % de polyvinylpyrrolidone, 0,05 à 2 % d'oxyde d'aluminium colloïdal, 0,01 à 2 % de Tween et 0,01 à 2 % d'huile de silicone.
- 25
10. Nouvelle forme galénique du vérapamil suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le poids de la membrane microporeuse est de 2 à 35 %, de préférence de 5 à 22 %, de celui des microgranules qu'elle enrobe.
- 30
11. Médicament contenant du vérapamil à administrer par la voie buccale, caractérisé en ce qu'il contient une forme galénique de vérapamil suivant l'une quelconque des revendications précédentes, dans une gélule, un sachet, un distributeur de doses ou un comprimé.
- 35
12. Médicament suivant la revendication 11, caractérisé en ce qu'il se présente sous forme de doses unitaires contenant de 40 à 400 mg, de préférence de 80 à 360 mg de vérapamil sous forme de chlorhydrate, ou une quantité équivalente d'un autre sel.
- 40
13. Procédé de fabrication d'une nouvelle forme galénique du vérapamil suivant l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'il consiste à préparer au préalable des microgranules et à les enrober d'une membrane microporeuse, les microgranules et les membranes microporeuses présentant les compositions et caractéristiques indiquées dans l'une ou l'autre des revendications 1 à 10.
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

FIG. 1



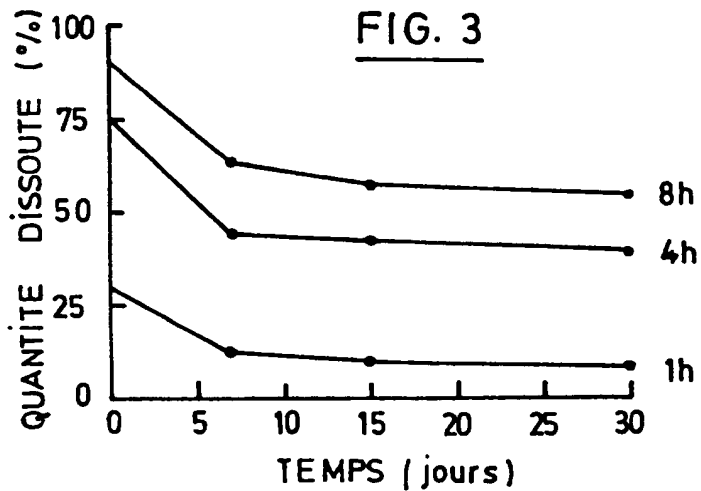
$T = 25^{\circ}\text{C}$

FIG. 2



$T = 50^{\circ}\text{C}$

FIG. 3



$T = 70^{\circ}\text{C}$

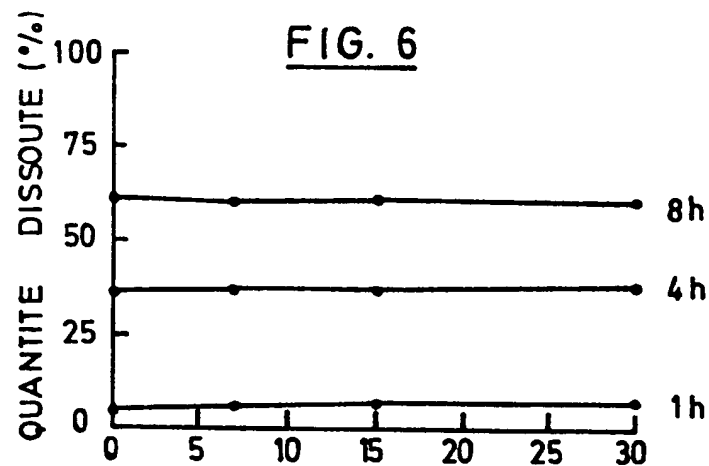
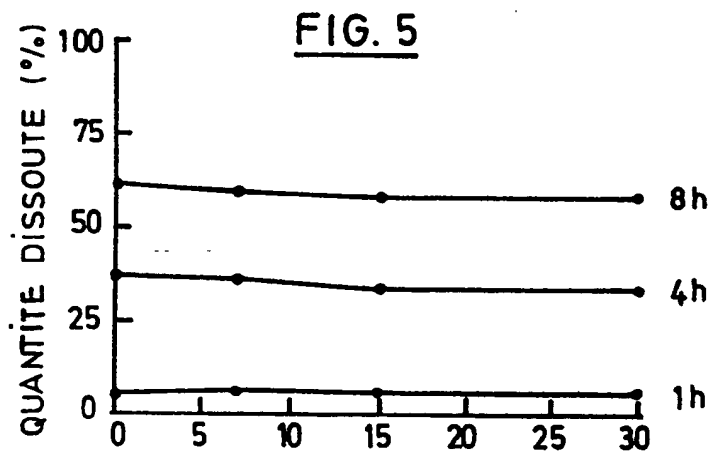
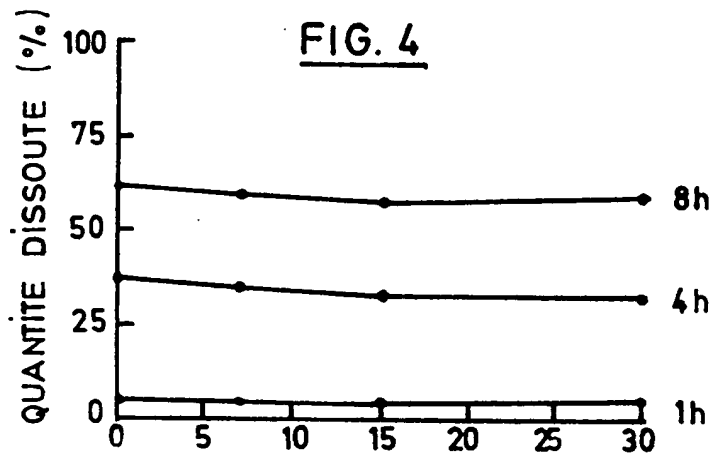
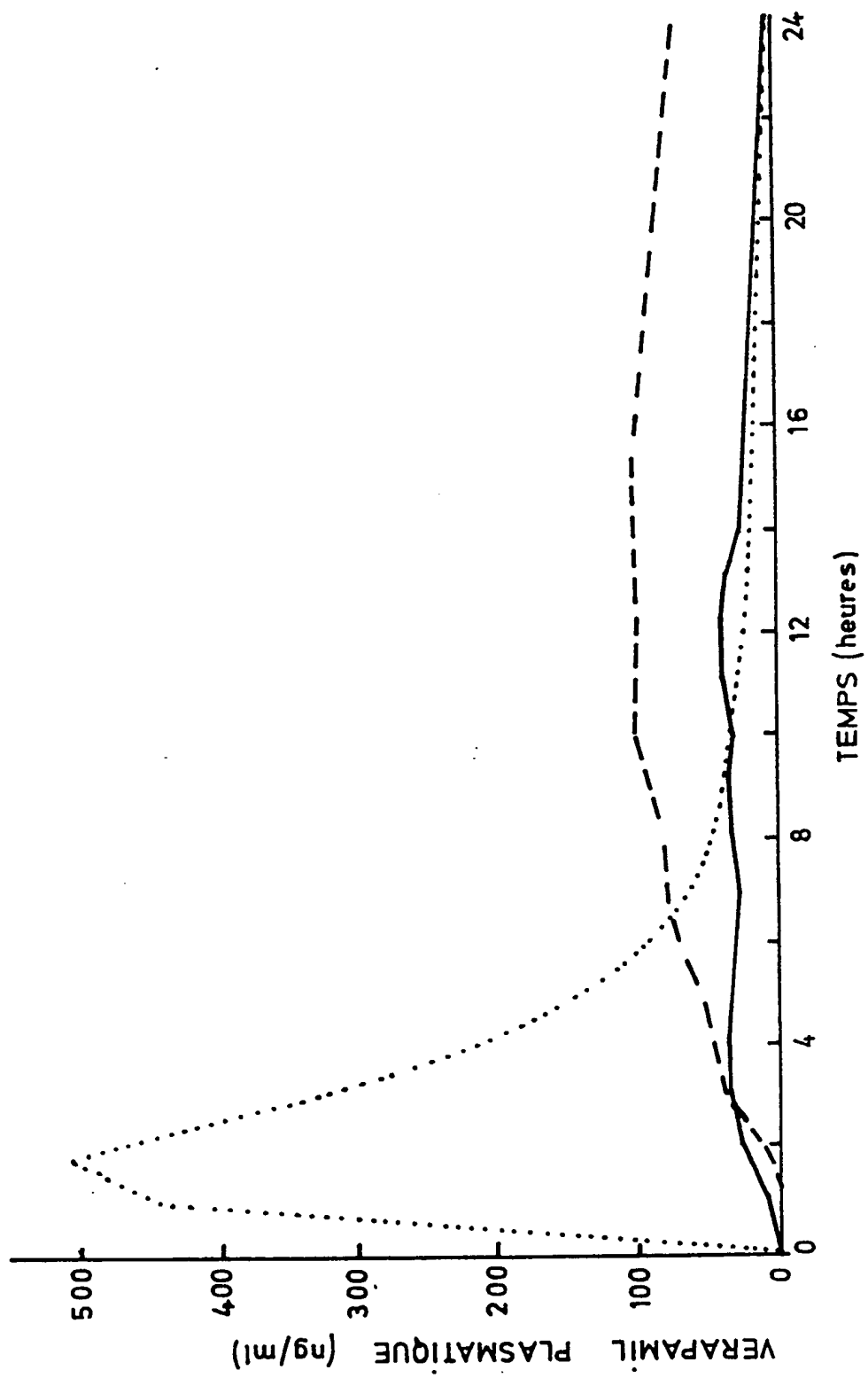
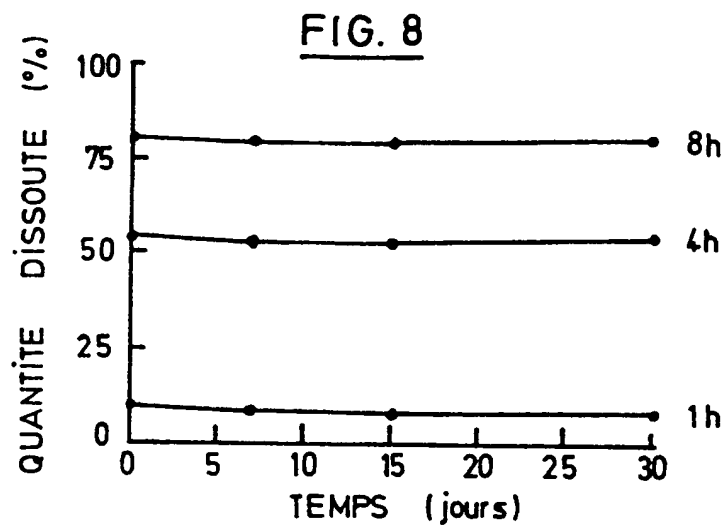
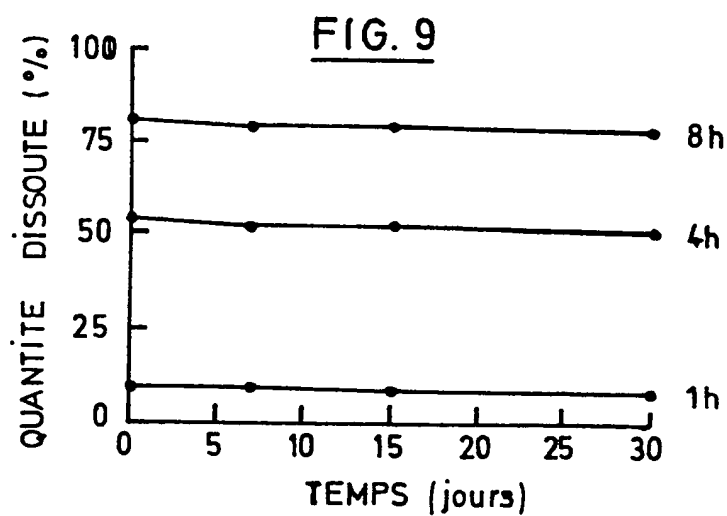


FIG. 7

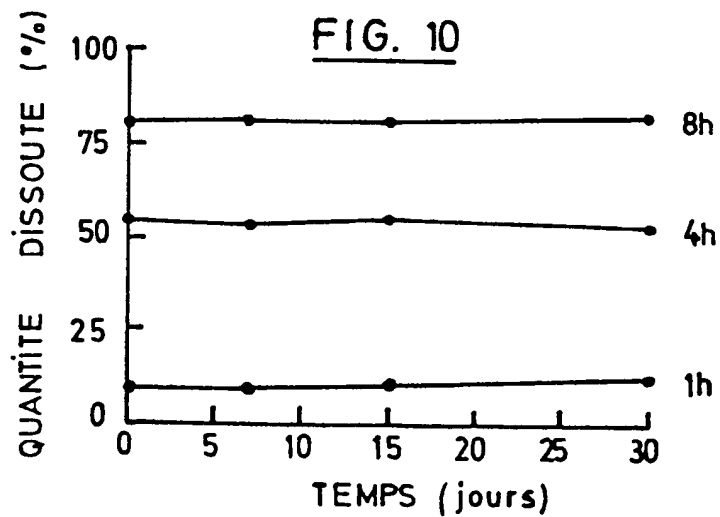




$T = 25^{\circ}\text{C}$



$T = 50^{\circ}\text{C}$



$T = 70^{\circ}\text{C}$

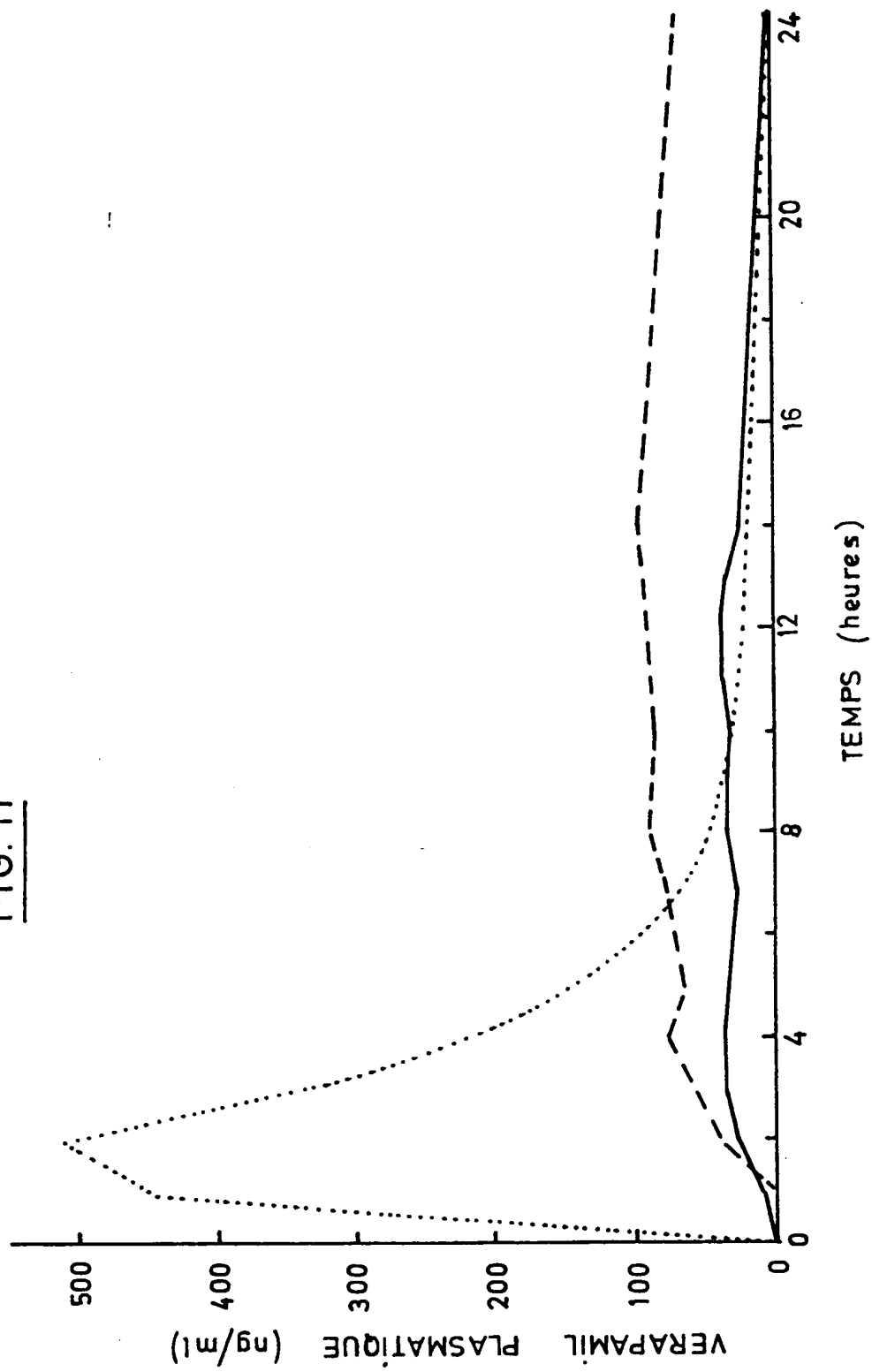
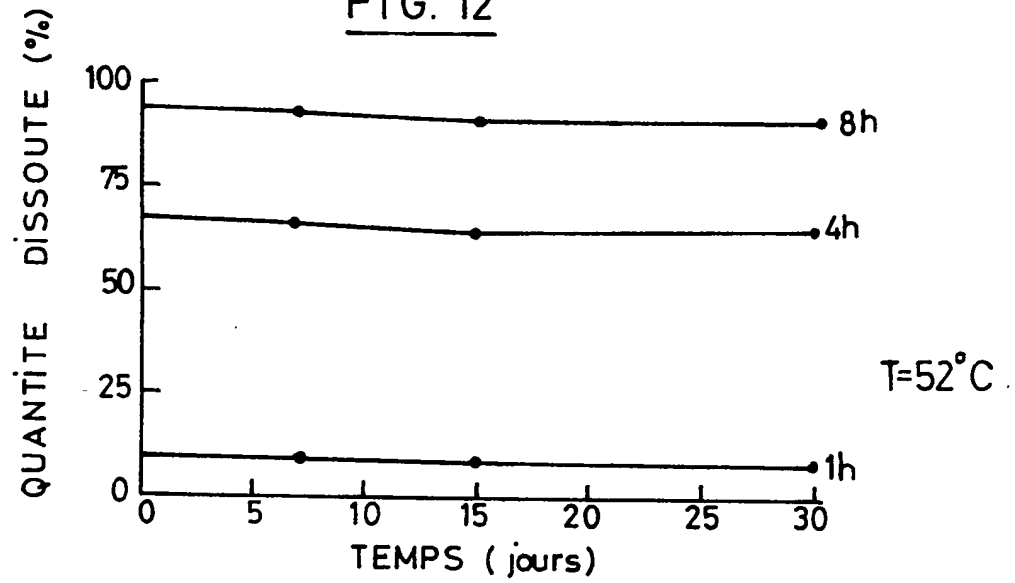
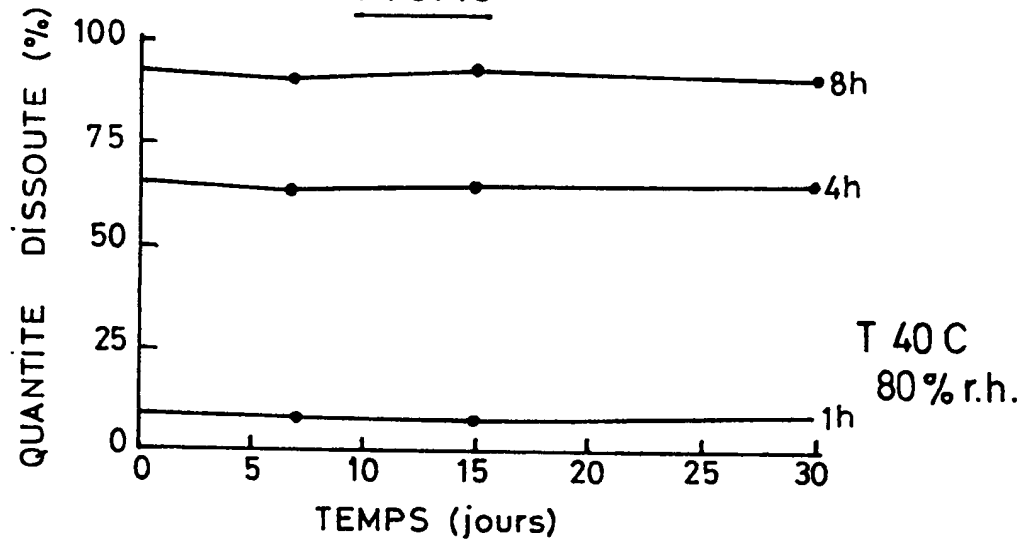
FIG. 11

FIG. 12FIG. 13

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication:

0 217 778
A3

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 86870136.8

(51) Int. Cl.⁴: A61K 31/275 , A61K 9/52

(22) Date de dépôt: 25.09.86

(30) Priorité: 30.09.85 LU 86099

(43) Date de publication de la demande:
08.04.87 Bulletin 87/15(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE(86) Date de publication différée du rapport de
recherche: 09.12.87 Bulletin 87/50(71) Demandeur: "PHARLYSE", Société Anonyme
Boulevard Royal, 2
Luxembourg(LU)(72) Inventeur: de Boeck, Arthur
Steenweg op Edingen, 61
B-1540 Herne(BE)Inventeur: Baudier, Philippe
Avenue Blücher, 10
B-1410 Waterloo(BE)Inventeur: Fossion, Jacques
Rue du Cours d'Eau, 18
B-1428 Braine-l'Alleud(BE)(74) Mandataire: De Brabanter, Maurice et al
Bureau VANDER HAEGHEN 63 Avenue de la
Toison d'Or
B-1060 Bruxelles(BE)

(54) Formes galéniques à libération prolongée du vérapamil, leur fabrication et médicaments les contenant.

(57) Nouvelle forme galénique du vérapamil à libération prolongée de ce composé, constituée de microgranules contenant un sel pharmacologiquement acceptable d'addition du vérapamil avec un acide, tel que le chlorhydrate de vérapamil, comme substance active.

Suivant l'invention, les microgranules sont enrobés d'une membrane microporeuse constituée d'au moins un adjuvant pharmacologiquement acceptable et d'au moins un mélange filmogène composé, d'une part, d'au moins un polymère de type acrylique et/ou méthacrylique insoluble dans l'organisme et, d'autre part, d'une substance, polymérique ou non, mais de nature non acrylique et/ou méthacrylique isoluble en milieu gastrique acide, mais entérosoluble.

EP 0 217 778 A3



DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 4)
Y	EP-A-0 063 266 (BASF AG) * Page 8,9; tableaux 1,2; page 10, tableau 3 *	1-13	A 61 K 31/275 A 61 K 9/52
Y	--- EP-A-0 153 104 (A/S ALFRED BENZON) * Pages 13,14; page 15, ligne 29 - page 16, ligne 11; page 19, tableau exemple 1; revendications 2-4,10 *	1-13	
A	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 97, no. 8, 23 août 1982, page 323, résumé no. 60921p, Columbus, Ohio, US; P. HEINZ: "Water vapor and oxygen permeability of various tablet coatings", & Acta Pharm. Technol. 1982, 28(1), 21-33	1-13	
A	--- EP-A-0 142 877 (PHARLYSE) * Page 6, lignes 10-22; page 6, ligne 29 - page 7, ligne 12; exemple 2 *	1-13	A 61 K
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 18-09-1987	Examineur FOERSTER W.K.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.